

## SOUHRN

**Úvod:** Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou v popředí zájmu gastroenterologii již mnoho let. Jedná se o onemocnění s jen částečně poznanou etiopatogenezí. V léčbě jsou používána účinná imunosupresiva azathioprine (AZA) a 6-merkaptopurin (6-MP), přesto 20-35% pacientů nezaznamená efekt terapie. 10-15% pacientů má nežádoucí účinky. Metabolismus AZA/6-MP je ovlivněn enzymem thiopurin-methyltransferázou (TPMT). Protože existuje interindividuální variabilita TPMT, je snaha monitorovat aktivitu enzymu či stanovit genotyp, a tím minimalizovat výskyt nežádoucích účinků terapie. Dále je v metabolismu AZA/6-MP důležitým prvkem 6-thioguanin (6-TG). Mnoho studií analyzovalo vztah mezi hladinou 6-TG a efektivitou či toxicitou terapie. Hladina zajišťující až 90% účinnost terapie odpovídá 230-250 pmol/8x10<sup>8</sup>ery. Vysoká koncentrace je spojena s rizikem myleotoxicity. Další metabolit 6-metylmerkaptopurin (6-MMP) způsobuje hepatotoxické účinky.

Podávání přímo účinného metabolitu 6-thioguaninu bylo zkoušeno jako alternativa u pacientů s ISZ, kteří jsou rezistentní na terapii AZA/6-MP nebo ji netolerují. 6-TG je efektivní u zhruba 60% pacientů, ale je spojen s rizikem nodulární regenerativní hyperplazie.

**Cíle:** 1. Stanovení účinnosti imunosupresivní terapie AZA/6-MP u pacientů s ISZ

2. Stanovení vztahu aktivity TPMT a účinnosti léčby AZA/6-MP a aktivity TPMT a výskytu nežádoucích účinků

3. Stanovení vztahu koncentrace metabolitů AZA/6-MP (6-TG, 6-MMP) s účinností terapie a souvislosti koncentrace metabolitů a výskytu nežádoucích účinků.

4. Posouzení účinnosti a bezpečnosti léčby 6-thioguaninem

**Metody:** Do prospektivní studie jsme zařadili 91 pacientů, z nichž 86 bylo možno statisticky hodnotit (57 CN, 26 UC; prům. věk 37,7 let). Hodnocení účinnosti terapie bylo provedeno po 12 měsících, prům. denní dávka byla 2,1 mg/kg AZA, resp. 1,1 mg/kg 6-MMP. Efekt léčby byl stanoven na základě změny aktivity klinických indexů, laboratorních parametrů zánětu a dávky kortikosteroidů. Sledován byl výskyt nežádoucích účinků. Zjišťovali jsme aktivitu TPMT, hladinu 6-TG a 6-MMP.

Celkem 21 pacientů, kteří v minulosti netolerovali AZA/6-MP či měli projevy nežádoucích účinků, bylo v našem centru léčeno 6-thioguaninem. Většinou se jednalo o pacienty s Crohnovou nemocí, prům. věku 34,9 let. Prům. doba léčby 26 týdnů. S ohledem na nové poznatky o nodulární regenerativní hyperplazii (NRH) jsme provedli u 12 pacientů jaterní biopsie, které byly zahrnuty do multicentrické evropské studie zkoumající hepatotoxicitu 6-thioguaninu.

**Výsledky:** 1. Imunosupresivní terapie AZA/6-MP u pacientů s ISZ se ukázala jako signifikantně účinná ve všech sledovaných parametrech.

2. Aktivita TPMT nemá prediktivní význam pro posouzení účinnosti léčby AZA/6-MP ani pro výskyt nežádoucích účinků. U pacientů s výskytem leukopenie byla zaznamenána nižší aktivita TPMT, tento vztah ale nedosáhl statistické signifikace.

3. Koncentrace 6-TG v erythrocytech koreluje s účinností terapie vyjádřené poklesem leukocytů a trombocytů. Koncentrace 6-TG je signifikantně vyšší u pacientů s leukopenií. Koncentrace 6-MMP je signifikantně vyšší u pacientů s hepatotoxicitou.

4. Léčba 6-thioguaninem byla efektivní u 63%. U 4 pacientů došlo k elevaci JT během terapie, v histologii jsme našli u 5 pacientů jaterní fibrozu různého stupně. U žádného našeho pacienta nebyla objevena diagnóza NRH. V rámci multicentrické evropské studie, které jsme se zúčastnili, byla diagnóza NRH stanovena u 18% (8 z 45 pacientů), dalších 18% vykazovalo histologické nálezy nevylučující počínající NRH.

**Závěr:** Stanovení aktivity TPMT se stalo součástí rutinní klinické praxe. Měření hladiny metabolitů 6-TG a 6-MMP je možné využít ve speciálních případech léčby azathioprinem/6-merkaptopurinem. 6-thioguanin se pro hepatotoxické účinky nedočkal širšího využití v léčbě idiopatických střevních zánětů.